

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-520849

(P2003-520849A)

(43) 公表日 平成15年7月8日 (2003.7.8)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-ィコ-ド* (参考)
C 0 7 D 207/16		C 0 7 D 207/16	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/40		A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 9
31/427		31/427	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
3/04		3/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 66 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-555047(P2001-555047)  
(86) (22) 出願日 平成13年1月22日 (2001.1.22)  
(85) 翻訳文提出日 平成14年7月24日 (2002.7.24)  
(86) 国際出願番号 PCT/DK01/00045  
(87) 国際公開番号 WO01/055105  
(87) 国際公開日 平成13年8月2日 (2001.8.2)  
(31) 優先権主張番号 PA 2000 00112  
(32) 優先日 平成12年1月24日 (2000.1.24)  
(33) 優先権主張国 デンマーク (DK)  
(31) 優先権主張番号 PA 2000 00983  
(32) 優先日 平成12年6月23日 (2000.6.23)  
(33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

(71) 出願人 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ  
ブ  
NOVO NORDISK AKTIE  
SELSXAB  
デンマーク国、デーコー-2880 バグスバ  
エルト ノボ アレ (番地なし)  
(72) 発明者 カンストループ、アンデルス  
デンマーク国、ディーケー - 3060 エ  
スベルゲルデ、フレドスコッペイ 7シー  
(72) 発明者 ルンドベック、ヤーネ・マリエ  
デンマーク国、ディーケー - 2600 グ  
ロストループ、エバス・アレ 19  
(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素DPP-IVの阻害剤であるN-置換2-シアノピロロールおよび-ピロリン

(57) 【要約】

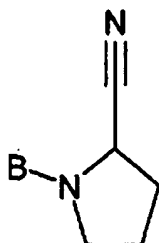
本発明は、治療的に活性がありかつ選択的な、酵素DPP-IVの新規な阻害剤に関する。複素環中の窒素原子がアミド結合またはペプチド結合を介してアミノ酸またはアミノ酸誘導体に結合された新規の2-置換不飽和複素環化合物が提供される。これらの化合物は、DPP-IVの強力かつ選択的な阻害剤であり、またDPP-IVの阻害を介して抑制または正常化される治療状態において効果的である。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 I で示される化合物、

【化 1】



式 I

(ここで、

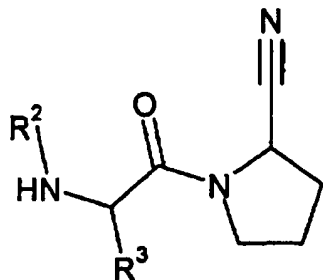
5員環中の少なくとも1つの結合は二重結合であり；

Bはアミド結合またはペプチド結合によりこの環に結合された $\alpha$ または $\beta$ アミノ酸のいずれかである。)

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩。

【請求項 2】 下記式 II で示される化合物、

【化 2】



式 II

(ここで、

5員環中の少なくとも1つの結合は二重結合であり；

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ

(3)

以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)であり;

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)であり;

$R^2$ は、独立して1~3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく;

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、アミノ(任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり;

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、

(4)

トリフルオロメチルチオ、N-ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり；

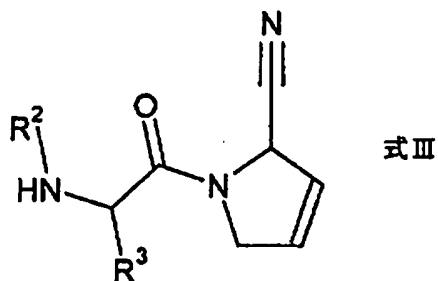
$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

ただし、 $R^2$ と $R^3$ が共に水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩。

【請求項3】 下記式ⅢⅢで示される化合物、

【化3】



（ここで、

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1ま

たはそれ以上の $R^5$ で置換される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)であり;

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)であり;

$R^2$ は、独立して1~3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく;

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、アミノ(任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり;

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり;

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アル

(6)

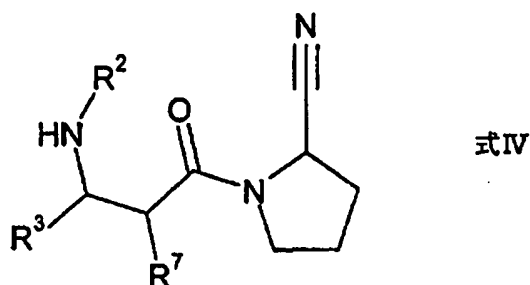
キニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

ただし、 $R^2$ と $R^3$ が共に水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩。

【請求項4】 下記式IVで示される化合物、

【化4】



（ここで、

5員環中の少なくとも1つの結合は二重結合であり；

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

(7)

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される）であり

;

$R^2$ は、独立して1～3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ または $R^7$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく;

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、アミノ（任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される）、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり;

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり;

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアル

ケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

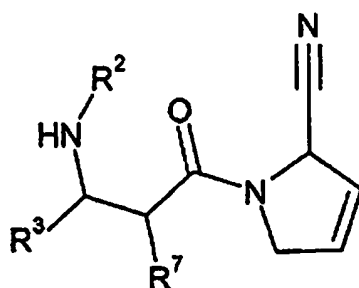
$R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり；

ただし、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^7$ が共に全て水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩。

【請求項5】 下記式Vで示される化合物、

【化5】



式V

(ここで、

$R^2$  は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$  シクロアルケニル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール (任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、或いはヘテロアリール (任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される) であり；

$R^3$  は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$  シクロアルケニル (任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール (任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール (任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルカンに縮合される) であり；

$R^2$  は、独立して1～3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$  または $R^7$  に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく；

$R^4$  は、シクロアルキル、アリール (任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール (任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、アミノ (任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオ

ロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり；

$R^5$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$  ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり；

$R^6$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$  シクロアルケニル（ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$  で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$  で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$  で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$  で置換される）であり；

$R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$  で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$  で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$  で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$  で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$  シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$  で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$  で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$  で置換される）、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$  ジアルキルアミノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり；

ただし、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^7$  が共に全て水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩。

【請求項6】  $R^2$  が、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル（任意に $R^4$  で置換さ

れる)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)である請求項2ないし5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】  $R^2$ が水素、または $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に $R^4$ で置換される)である請求項6記載の化合物。

【請求項8】  $R^2$ が水素である請求項7記載の化合物。

【請求項9】  $R^3$ が、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)である請求項2ないし8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項10】  $R^3$ が、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に $R^4$ で置換される)、或いはアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)である請求項9記載の化合物。

【請求項11】  $R^3$ が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に $R^4$ で置換される)である請求項10記載の化合物。

【請求項12】  $R^4$ が、シクロアルキル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-O-R^6$ 、或いは $-S-R^6$ である請求項2ないし11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】  $R^4$ が、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で

置換される)、 $-\text{CO}-\text{R}^6$ 、 $-\text{COO}-\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{R}^6$ 、或いは $-\text{S}-\text{R}^6$ である請求項12記載の化合物。

【請求項14】  $\text{R}^4$ がアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $\text{R}^5$ で置換される）である請求項13記載の化合物。

【請求項15】  $\text{R}^4$ が $-\text{COO}-\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{R}^6$ 、或いは $-\text{S}-\text{R}^6$ である請求項13記載の化合物。

【請求項16】  $\text{R}^5$ が、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、或いはベンジロキシである請求項2ないし15のいずれか1項記載の化合物。

【請求項17】  $\text{R}^5$ が、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、或いは $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルコキシである請求項16記載の化合物。

【請求項18】  $\text{R}^6$ が、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル（任意に $\text{R}^4$ で置換される）、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル（任意に $\text{R}^4$ で置換される）、ベンジル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $\text{R}^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $\text{R}^5$ で置換される）である請求項1ないし17記載の化合物。

【請求項19】  $\text{R}^6$ が $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、ベンジル、或いはアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $\text{R}^5$ で置換される）である請求項18記載の化合物。

【請求項20】 活性成分として、請求項1ないし19のいずれか1項記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩またはプロドラッグまたは水和物を、薬剂的に許容可能な担体または希釈剤と共に含む薬学的組成物。

【請求項21】 2型糖尿病の治療において使用するための薬物の製造における、請求項1ないし19のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項22】 有効量の請求項1ないし19のいずれか1項記載の化合物の投与を含む、ヒトにおける2型糖尿病の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、治療的に活性がありかつ選択的な、酵素DPP-IVの新規な阻害剤、その化合物を含有する医薬組成物、およびそのような化合物の使用、および2型糖尿病および肥満症のような、DPP-IVによる不活性化を受けやすいタンパク質に関連する病気の治療用の薬物の製造に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

ポストプロリン/アラニン切断アミノジペプチダーゼグループに属するセリンプロテアーゼであるジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) は、2位 (position 2) にプロリンまたはアラニンを有するタンパク質からその2つのN末端アミノ酸を特異的に除去する。

## 【0003】

DPP-IVの生理学的な役割は完全に確立されていないけれども、神経ペプチド代謝、T細胞活性化、胃潰瘍形成、機能的消化不良、肥満症、食欲制御、IFG、および糖尿病において重要な役割を果たすと考えられている。

## 【0004】

DPP-IVは、その基質がインシュリン分泌性ホルモンであるグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) および胃抑制性ペプチド (GIP) を含んでいるので、グルコース代謝の調節に結び付けられる。GLP-1およびGIPは無処置の形態においてのみ活性があり、それら2つのN末端アミノ酸の除去はそれらを失活させる。

## 【0005】

インビボにおけるDPP-IVの合成阻害剤の投与はGLP-1およびGIPのN末端分解を防止し、これらホルモンの細胞質濃度がより高くなり、インスリン分泌が上昇するので、グルコース耐性が向上する。したがって、そのような阻害剤は、グルコース耐性の減少により特徴付けられる病気である2型糖尿病の患者の治療のために提案されている。

## 【0006】

残念ながら、ポストープロリン／アラニン切断アミノジペプチダーゼは免疫系の制御にも結び付けられ、また伝えられるところによればこれらの酵素の阻害剤は免疫応答を抑制する。したがって、これらの酵素の阻害剤による2型糖尿病の長期間の治療は、副作用として、免疫抑制を導くかもしれないという危険性がある。

## 【0007】

しかしながら、DPP-IVb、アトラクチン (Attractin)、X、およびQPPを含むDPP-IVと同じ基質および阻害剤特異性を共有する他のポストープロリン／アラニン切断アミノジペプチダーゼの最近の発見によって、そのような阻害剤はこの酵素グループの複数のメンバーを阻害し得ることが明らかとなった。これらポストープロリン／アラニン切断酵素それぞれの詳細な生理学的役割はよく定義されていない。したがって、その生理学的効果は、それぞれの酵素を別々に、サブセットで、またはそれら全てを同時に阻害するものなのかは明らかでない。

## 【0008】

糖尿病性異脂肪血症は、コレステロールおよびトリグリセリドの中程度に高い血清中濃度、低分子量LDL粒子、および低レベルのHDLコレステロールを含む、複数のリポタンパク質の欠損により特徴付けられる。最近の臨床試験の結果は、糖尿病および非糖尿病性の患者におけるコレステロール低下治療の有益な効果を明らかにし、従って糖尿病性異脂肪血症の治療により重点を置くことが支持される。糖尿病性異脂肪血症の集中治療におけるこの必要性は、国立コレステロール教育プログラムの成人治療パネルII (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel II) によって提唱された。

## 【0009】

肥満症は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、および糖尿病のような多くの非常に一般的な病気の発生にとって周知の危険因子である。肥満の人、および肥満によるこれらの病気の発生率は、工業化地域全体を通して増加している。運動、

食事制限、および食品制限を除いて、体重を効果的かつ許容可能に減らすための確実な薬理学的な治療は現在のところ存在しない。しかしながら、致命的かつ一般的な病気における危険因子としてのその間接的であるが重要な影響のために、肥満症または食欲制御の治療法を見出すことは重要であろう。軽い肥満症でさえ、早発性の死、糖尿病、高血圧、アテローム性動脈硬化症、胆嚢疾患、およびある種のガンの危険性を増加させる。工業化された西洋地域においては、肥満症の罹患率は過去数十年の間に明らかに上昇している。肥満症の高い罹患率およびその健康の結果のために、その予防および治療は、高度な公衆衛生優先事項 (public health priority) とされるべきである。

#### 【0010】

現在、初期の体重減少をもたらすために種々の技術が利用できる。残念ながら、初期の体重減少は最良の治療の目的ではない。むしろ、大抵の肥満患者は最終的に体重が回復してしまうことが問題である。体重減少を確立および／または維持するための効果的な手段は、今日の肥満治療における主要な挑戦である。

#### 【0011】

したがって今日、免疫系を抑制することなくDPP-IVを阻害するのに有効な化合物が当該技術において未だ必要とされている。

#### 【0012】

DPP-IVを阻害するためのいくつかの化合物が示されているが、それらは全て、効力、安定性、選択性、毒性、および／または薬力学的な性質に関して制限を有する。

#### 【0013】

そのような化合物は、たとえば国際特許出願98/19998、国際特許出願00/34241、米国特許出願第6124305号（ノバルティス（Novartis）AG）、および国際特許出願99/38501（タフツ（Tufts）大学の受託者）において開示されている。

#### 【0014】

したがって、上記に列挙した性質のうち1またはそれ以上の特性に関して優れている新規なDPP-IV阻害剤が必要とされ、それはDPP-IVの阻害によ

り抑制または正常化され得る状態の治療に有用であろう。

#### 【0015】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、複素環中の窒素原子がアミド結合またはペプチド結合を介してアミノ酸またはアミノ酸誘導体に結合されている、新規な2-置換不飽和複素環式化合物を提供する。これらの化合物はDPP-IVの強力かつ選択的な阻害剤であり、DPP-IVの阻害を介して抑制または正常化され得る治療状態において有効である。本発明は、この化合物を含有する医薬組成物、そのような治療が必要な患者に対してその有効量を投与することを含むDPP-IVを阻害する方法、医薬品として使用するためのこの化合物、およびDPP-IVの阻害を介して抑制または正常化され得る状態を治療するための薬物の調製方法におけるその使用に関する。

#### 【0016】

##### 定義

本明細書において使用される術語「DPP-IV」は、CD26としても知られるジペプチジルペプチダーゼIV (EC3. 4. 14. 5; DPP-IV) を意味することが意図される。DPP-IVは、末端から2番目の位置にプロリンまたはアラニン残基を有するポリペプチド鎖のN末端からジペプチドを切断する。

#### 【0017】

術語「治療」は、病気、状態 (condition)、または障害と戦う目的での患者の管理および治療と定義され、症状または合併症の発症を防ぐため、または症状または合併症を軽減するため、または病気、状態、または障害を排除するための本発明の化合物の投与を含む。

#### 【0018】

術語「β細胞変性」は、β細胞機能の喪失、β細胞機能不全、およびβ細胞のネクロシスまたはアポトーシスのようなβ細胞の死を意味することが意図される。

#### 【0019】

本明細書において単独でまたは組み合わせて使用される術語「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」は、1～10の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素鎖を意味し、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、ネオペンチル、2, 2-ジメチルプロピルなどであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0020】

本明細書において単独でまたは組み合わせて使用される術語「 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル」は、2～10の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有する直鎖または分枝の不飽和炭化水素鎖を意味し、たとえばビニル、1-プロペニル、アリール、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*n*-ペンテニル、および*n*-ヘキセニルなどであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0021】

本明細書において単独でまたは組み合わせて使用される術語「 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル」は、2～10の炭素原子および少なくとも1つの三重結合を有する直鎖または分枝の不飽和炭化水素鎖を意味し、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、 $-CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2-CH_2 \equiv CH$ 、 $-CH(CH_3)C \equiv CH$ などであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0022】

本明細書において単独でまたは組み合わせて使用される術語「 $C_1 - 10$ アルコキシ」は、エーテル酸素からの遊離の原子価結合を有するエーテル酸素を通して結合された、直鎖状または分枝状または環状いずれかの立体配置にある指定された長さの $C_1 - 10$ アルキル基を含むことが意図される。直鎖状のアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシである。分枝状のアルコキシの例は、イソプロポキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、イソペントキシ、およびイソヘキソキシである。環状のアルコキシの例は、シクロプロピロキシ、シクロブチロキシ、シクロペンチロキシ、およびシクロヘキシロキシである。

#### 【0023】

本明細書において使用される術語「 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル」は、3～10の炭素原子を有する1またはそれ以上の飽和環式炭化水素の遊離基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0024】

本明細書において使用される術語「 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカン」は、3～10の炭素原子を有する飽和環式炭化水素を意味し、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アダマンタンなどであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0025】

本明細書において使用される術語「 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル」は、5～10の炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合を有する1またはそれ以上の環式炭化水素の遊離基を意味し、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0026】

本明細書において使用される術語「アリール」は、炭素環式の芳香環系を含む。アリールは、部分的に水素付加された炭素環系の誘導体を含むことも意図される。

#### 【0027】

本明細書において使用される術語「ヘテロアリール (heteroaryl)」は、フリル、チェニル、ピロリルのような、窒素、酸素、および硫黄からなる群の中から選ばれる1またはそれ以上のヘテロ原子を含有する複素環式不飽和環系を含む。ヘテロアリールは、以下に列挙される部分的に水素付加された複素環系の誘導体を含むことをも意図される。

#### 【0028】

本明細書において使用される術語「アリール」および「ヘテロアリール」は、任意に置換され得るアリールまたは任意に置換され得るヘテロアリールを意味し、フェニル、ピフェニル、インデニル、ナフチル (1-ナフチル、2-ナフチル)、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキ

シイミダゾリル、アントラセニル（1-アントラセニル、2-アントラセニル、  
 3-アントラセニル）、チオフェニル（2-チェニル、3-チェニル）、フリル  
 （2-フリル、3-フリル）、インドリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル  
 、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル、イソインダニル、ベンズヒドリ  
 ル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル（2-ピロリル）、ピラゾリル（3-  
 ピラゾリル）、イミダゾリル（1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミ  
 ダゾリル、5-イミダゾリル）、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾール-1  
 -イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4  
 -イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）、オキサゾリル（2-オキサゾ  
 リル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、チアゾリル（2-チアゾリル、  
 4-チアゾリル、5-チアゾリル）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、  
 4-ピリジル）、ピリミジニル（2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピ  
 リミジニル、6-ピリミジニル）、ピラジニル、ピリダジニル（3-ピリダジニ  
 ル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル）、キノリル（2-キノリル、3-キノ  
 リル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノ  
 リル）イソキノリル（1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル  
 、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル  
 ）、ベンゾ [b] フラニル（2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラ  
 ニル、4-ベンゾ [b] フラニル、5-ベンゾ [b] フラニル、6-ベンゾ [b]  
 ] フラニル、7-ベンゾ [b] フラニル）、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フ  
 ラニル（2-（2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラニル）、3-（2, 3-ジ  
 ヒドロベンゾ [b] フラニル）、4-（2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラ  
 ニル）、5-（2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラニル）、6-（2, 3-ジ  
 ヒドロベンゾ [b] フラニル）、7-（2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラ  
 ニル））、ベンゾ [b] チオフェニル（2-ベンゾ [b] チオフェニル、3-ベ  
 ンゾ [b] チオフェニル、4-ベンゾ [b] チオフェニル、5-ベンゾ [b] チ  
 オフェニル、6-ベンゾ [b] チオフェニル、7-ベンゾ [b] チオフェニル）  
 、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル（2-（2, 3-ジヒドロベン  
 ゾ [b] チオフェニル）、3-（2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェニ

ル)、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル)、5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル)、6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル)、7-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル)、インドリル(1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、インダゾール(1-インダゾリル、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、ベンズイミダゾリル(1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル、8-ベンズイミダゾリル)、ベンゾキサゾリル(1-ベンゾキサゾリル、2-ベンゾキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(1-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル)、カルバゾリル(1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン(5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-1-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-2-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-3-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-4-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イル)、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-1-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-2-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-3-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-4-イル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イル)を含む。

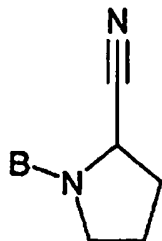
【0029】

【課題を解決するための手段】

本発明は、下記式 I で示される化合物、

【化6】

(21)



式 I

(ここで、

5員環中の少なくとも1つの結合は二重結合であり；

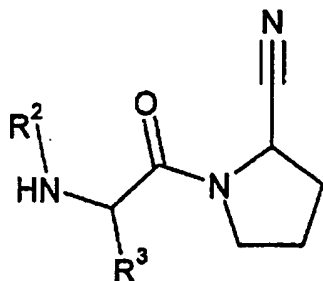
Bはアミド結合またはペプチド結合によりこの環に結合された $\alpha$ または $\beta$ アミノ酸のいずれかである。)

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩を提供する。

【0030】

好ましい実施形態において、本発明は、下記式IIで示される化合物、

【化7】



式 II

(ここで、

5員環中の少なくとも1つの結合は二重結合であり；

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独

立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)であり;

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)であり;

$R^2$ は、独立して1～3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく;

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、アミノ(任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり;

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり;

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

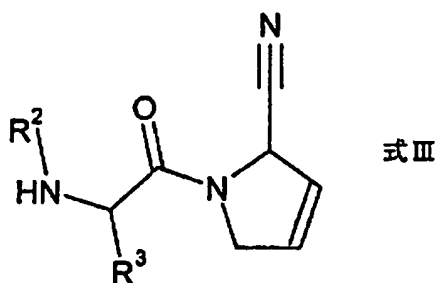
ただし、 $R^2$ と $R^3$ が共に水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩を提供する。

#### 【0031】

好ましい実施形態において、本発明は、下記式Ⅲで示される化合物、

#### 【化8】



（ここで、

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1

またはそれ以上の $R^5$ で置換される)であり;

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)であり;

$R^2$ は、独立して1~3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく;

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、アミノ(任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり;

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり;

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(ここで

、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

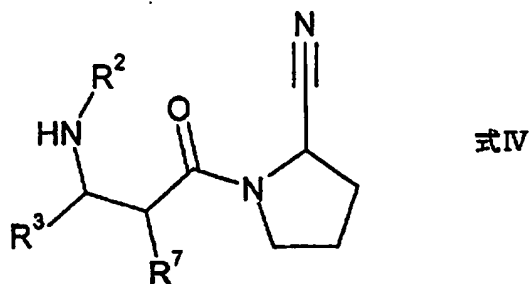
ただし、 $R^2$ と $R^3$ が共に水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩を提供する。

### 【0032】

他の好ましい実施形態において、本発明は下記式IVで示される化合物、

### 【化9】



（ここで、

5員環中の少なくとも1つの結合は二重結合であり；

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、

の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および/または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される)であり;

$R^2$ は、独立して1~3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ または $R^7$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく;

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、アミノ(任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される)、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり;

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり;

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、またはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ

以上の $R^5$ で置換される)で置換されていてもよい)、ベンジル、フェネチル、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)であり;

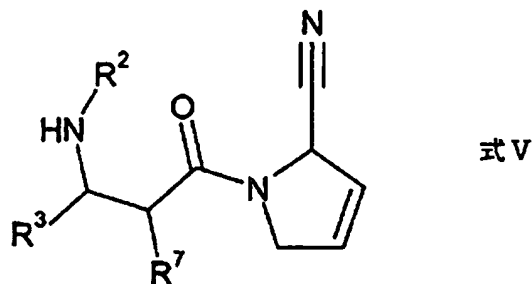
$R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル(任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される)、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり;

ただし、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^7$ が共に全て水素であることはない。) またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩を提供する。

### 【0033】

他の好ましい実施形態において、本発明は下記式Vで示される化合物、

### 【化10】



(ここで、

$R^2$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

$R^3$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および／または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換され、および／または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルカンに縮合される）であり；

$R^2$ は、独立して1～3の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含有する飽和または不飽和の架橋、または原子価結合によって $R^3$ または $R^7$ に結合されて環を形成してもよく、前記環は任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換されるアリールまたはヘテロアリールに縮合されていてもよく；

$R^4$ は、シクロアルキル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、アミノ（任意に独立して1またはそれ以上の $R^6$ で置換される）、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-CONH-R^6$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、カルボキシ、アセトアミド、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルファモイル、カルバモイル、或いはヒドロキシメチルであり；

$R^5$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、ベンジロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり；

$R^6$ は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはシクロアルケニルのうちいずれか1つは、任意にアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、またはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）で置換されていてもよい）、ベンジル、フェネチル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）であり；

$R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニル（任意に独立して1またはそれ以上の $R^4$ で置換される）、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $N$ -ヒドロキシイミノ、シアノ、カルボキシ、アセトアミド、ヒドロキシ、スルファモイル、或いはカルバモイルであり；

ただし、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^7$ が共に全て水素であることはない。）

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩を提供する。

#### 【0034】

さらに好ましい実施形態は、 $R^2$ が、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（任意に $R$

4で置換される)、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルケニル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルキニル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上のR<sup>5</sup>で置換される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上のR<sup>5</sup>で置換される)である本発明の化合物によって表される。

#### 【0035】

他の好ましい実施形態は、R<sup>2</sup>が水素、またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)である本発明の化合物によって表される。

#### 【0036】

他の好ましい実施形態は、R<sup>2</sup>が水素である本発明の化合物によって表される。

#### 【0037】

他の好ましい実施形態は、R<sup>3</sup>が、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルケニル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルキニル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、アリール(任意に独立して1またはそれ以上のR<sup>5</sup>で置換され、および/またはC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルカンに縮合される)、或いはヘテロアリール(任意に独立して1またはそれ以上のR<sup>5</sup>で置換され、および/またはC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルカンに縮合される)である本発明の化合物によって表される。

#### 【0038】

他の好ましい実施形態は、R<sup>3</sup>が、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)、或いはアリール(任意に独立して1またはそれ以上のR<sup>5</sup>で置換され、および/またはC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルカンに縮合される)である本発明の化合物によって表される。

#### 【0039】

他の好ましい実施形態は、R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル(任意にR<sup>4</sup>で置換される)である本発明の化合物によって表される。

#### 【0040】

他の好ましい実施形態は、 $R^4$ が、シクロアルキル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-O-R^6$ 、或いは $-S-R^6$ である本発明の化合物によって表される。

#### 【0041】

他の好ましい実施形態は、 $R^4$ が、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、ヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、 $-CO-R^6$ 、 $-COO-R^6$ 、 $-O-R^6$ 、或いは $-S-R^6$ である本発明の化合物によって表される。

#### 【0042】

他の好ましい実施形態は、 $R^4$ がアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）である本発明の化合物によって表される。

#### 【0043】

他の好ましい実施形態は、 $R^4$ が $-COO-R^6$ 、 $-O-R^6$ 、或いは $-S-R^6$ である本発明の化合物によって表される。

#### 【0044】

他の好ましい実施形態は、 $R^5$ が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル、或いはベンジロキシである本発明の化合物によって表される。

#### 【0045】

他の好ましい実施形態は、 $R^5$ が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、或いは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシである本発明の化合物によって表される。

#### 【0046】

他の好ましい実施形態は、 $R^6$ が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル（任意に $R^4$ で置換される）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（任意に $R^4$ で置換される）、ベンジル、アリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）、或いはヘテロアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）である本発明の化合物によって表される。

## 【0047】

他の好ましい実施形態は、 $R^6$ が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ベンジル、或いはアリール（任意に独立して1またはそれ以上の $R^5$ で置換される）本発明の化合物によって表される。

## 【0048】

Bが $\alpha$ アミノ酸を表す式1の化合物のうち、最も好ましい化合物は以下のものである。

## 【0049】

(S, S) 1-(2-アミノ-プロピオニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-3-メチル-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-4-メチル-ペント-4-エノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-3, 3-ジエチル-ペンタノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-2-シクロペンチルアセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-2-シクロヘキシルアセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-2-シクロヘプチルアセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-2-ビスシクロ[2.2.2]オクト-1-イルアセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アダマンタン-1-イル-2-アミノアセチル)-2,

5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-2-(2, 6-ジメチルフェニル)アセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-3, 3-ジフェニルプロピオニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-(3(R)-メチルペンタノイル))-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-(4-メチルペンタノイル))-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2, 6-ジアミノヘキサノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-6-ジベンジルアミノヘキサノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-6-ベンジルアミノヘキサノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) [5-アミノ-6-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル)-6-オキソヘキシル]-カルバミン酸-t-ブチルエステル、

(S, S) [5-アミノ-6-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル)-6-オキソヘキシル]-カルバミン酸9-H-フルオレン-9-イルメチルエステル、

(S, S) 4-アミノ-5-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル)-5-オキソペンタン酸アミド、

(S, S) 4-アミノ-5-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル)-5-オキソペンタン酸ベンジルアミド、

(S, S) 4-アミノ-5-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル)-5-オキソペンタン酸ベンジルエステル、

(S, S) 4-アミノ-5-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-

イル) - 5-オキソペンタン酸- $\epsilon$ -ブチルエステル、

(S, S) 1-(2-アミノ-3-ベンジロキシプロピオニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-(4-メチルスルファニル-ブチリル))-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(2-アミノ-(3-フェニルプロピオニル))-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-(ピロリジン-2-カルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 6-{2-[2-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-エチルアミノ}-ニコチノニトリル、

(S, S) 1-[2-[2-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-アセチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-[2-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-アセチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-[2-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ)-アセチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-[2-[2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-アセチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

(S, S) 1-[2-(3-イソプロポキシプロピルアミノ)-アセチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル。

#### 【0050】

Bが $\beta$ アミノ酸を表す式1の化合物のうち、最も好ましい化合物は以下のものである。

1-(ピペリジン-3-カルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (シス (2-アミノ-シクロペンタンカルボニル) ) - 2, 5-ジヒドロ  
- 1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-R-アミノ-5-フェニル-ペンタノイル) - 2, 5-ジヒドロ-  
1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-S-アミノ-5-フェニル-ペンタノイル) - 2, 5-ジヒドロ-  
1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-S-アミノ-4-フェニル-ブチリル) - 2, 5-ジヒドロ-1-H-  
ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-R-アミノ-3-フェニル-プロピオニル) - 2, 5-ジヒドロ-  
1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (モルフォリン-2-カルボニル) - 2, 5-ジヒドロ-1-H-ピロー  
ル-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-R-アミノ-6-フェニル-ヘキス-5-エノイル) - 2, 5-ジ  
ヒドロ-1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-R-アミノ-4-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-ブチリル)  
- 2, 5-ジヒドロ-1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (3-R-アミノ-4-ピリジン-3-イル-ブチリル) - 2, 5-ジヒ  
ドロ-1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - [3-S-アミノ-4- (4-ベンジロキシーフェニル) -ブチリル] -  
2, 5-ジヒドロ-1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - [2-S-ピロリジン-2-イル-アセチル] - 2, 5-ジヒドロ-1-H-  
ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - [4- (2-クロロ-フェニル) -ピロリジン-3-カルボニル] - 2,  
5-ジヒドロ-1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

1 - (4-R-フェニル-ピロリジン-3-S-カルボニル) - 2, 5-ジヒ  
ドロ-1-H-ピロール-2-S-カルボニトリル、

またはそれらの薬剂的に許容可能な酸または塩基との塩。

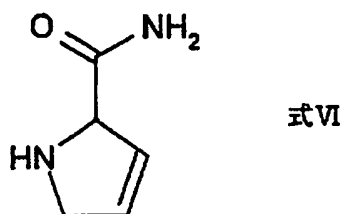
#### 【0051】

本発明は、上述した化合物の調製方法にも関する。これらの方法は、下記 (1

）および（２）を含む。

（１）Boc-、Fmoc-、Cbz-などのような標準的な保護基で適当にアミノ保護された $\alpha$ アミノ酸または $\beta$ アミノ酸を、下記式VIで示される2-カルバモイル置換された不飽和複素環式化合物と反応させ、標準的なペプチドカップリングの条件下でアミド生成物を得る。

【化11】

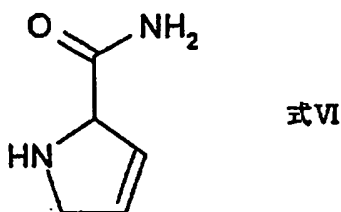


この物質のカルバモイル官能基を、ピリジンまたはDMF中のオキシ塩化磷、またはトリフルオロ酢酸無水物、または臭素／トリフェニルフォスフィン付加物のような標準的な脱水剤を用いて脱水してニトリルを得る。さらに、標準的な化学転位を用いてアミノ基を脱保護し、本発明の化合物を得る。

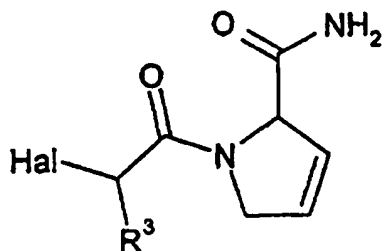
【0052】

（２）下記式VIで示される2-カルバモイル置換された不飽和複素環式化合物を、 $\alpha$ -ハロゲン化カルボン酸の塩化物、臭化物、または無水物と反応させて下記式VIIで示される化合物を得る。

【化12】



【化13】



式Ⅶ

この物質のカルバモイル官能基を、ピリジンまたはDMF中のオキシ塩化磷、またはトリフルオロ酢酸無水物、または臭素／トリフェニルフォスフィン付加物のような標準的な脱水剤を用いて脱水してニトリルを得る。このニトリル化合物を適切に置換されたアミンと反応させて本発明の化合物を得る。

## 【0053】

本発明の化合物は、有機酸および鉱酸の塩を含む薬剂的に入手可能な塩（特に酸付加塩（acid-addition salt））の形態で調製される。そのような塩の例には、ギ酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、およびサリチル酸などのような有機酸の塩が含まれる。好適な無機酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの塩が含まれる。薬剂的に許容可能な無機または有機酸付加塩のさらなる例には、当業者に知られているジャーナル・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス（Journal of Pharmaceutical Science）、66、2（1977）に記載されている薬剂的に許容可能な塩が含まれる。

## 【0054】

本発明の化合物が形成し得る水和物も、薬剂的に許容可能な酸付加塩として意図している。

## 【0055】

酸付加塩は、化合物合成の直接的な生成物として得ることができる。他の方法としては、遊離塩基を適切な酸を含有する好適な溶媒に溶解し、溶媒を蒸発させるかまたは塩と溶媒を分離することにより塩を単離しても良い。

## 【0056】

本発明の化合物は、当業者に既知の方法を用いて、標準的な低分子量溶媒との溶媒化合物を形成しても良い。

【0057】

本発明は、請求の範囲に記載された化合物のラセミ体のみならず全ての立体異性体にまで及ぶことは理解されるべきである。

【0058】

本発明のさらなる態様は、DPP-IVの阻害を介して抑制または正常化され得る状態の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0059】

本発明の他の態様は、代謝障害の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0060】

本発明の他の態様は、血糖を低下させる薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0061】

本発明の他の態様は、2型糖尿病の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0062】

本発明の他の態様は、グルコース寛容減損（IGT）の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0063】

本発明の他の態様は、空腹時グルコース減損（impaired fasting tolerance）（IFG）の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0064】

本発明の他の態様は、高血糖の予防用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0065】

本発明の他の態様は、グルコース寛容減損（IGT）の2型糖尿病への進行を

遅らせるための薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0066】

本発明の他の態様は、インシュリン非要求性2型糖尿病のインシュリン要求性2型糖尿病への進行を遅らせるための薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0067】

本発明の他の態様は、哺乳類検体における $\beta$ 細胞の数および／または寸法を上昇させるための薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0068】

本発明の他の態様は、 $\beta$ 細胞変性、特に $\beta$ 細胞のアポトーシスの治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0069】

本発明の他の態様は、食物摂取障害の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0070】

本発明の他の態様は、肥満症の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0071】

本発明の他の態様は、食欲制御または満腹の誘導のための薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0072】

本発明の他の態様は、異脂肪血症の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0073】

本発明の他の態様は、機能性消化不良、特に過敏性大腸症候群の治療用の薬物の製造における、本発明の化合物の使用である。

【0074】

本発明のさらなる態様は、その治療を必要とする被験者に有効量の本発明の化合物を投与することによる、上述した状態を治療する方法である。

## 【0075】

## ＜併用治療＞

本発明はさらに、他の抗糖尿病剤による治療をさらに含む療法における、糖尿病の治療において使用する薬物の調製のための、本発明に従った化合物の使用に関する。

## 【0076】

本発明の1実施形態において、抗糖尿病剤はインシュリンまたはGLP-1またはそれらの類似体または誘導体のいずれかである。

## 【0077】

他の実施形態において、抗糖尿病剤は非ペプチジル系低血糖剤であり、好ましくは経口の低血糖剤である。

## 【0078】

経口の低血糖剤は好ましくは、スルホニル尿素、非スルホニル尿素系インシュリン分泌促進薬、ビグアナイド、チアゾリジンジオン (thiazolidinediones)、 $\alpha$ グルコースイダーゼ阻害薬、グルカゴン拮抗薬、GLP-1作用薬、カルシウムチャネルオープナー、インシュリン感作物質、肝酵素阻害薬、グルコース摂取調節薬 (modulator)、脂質代謝を修飾する化合物、食物摂取を低減させる化合物、および $\beta$ 細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する薬剤からなる群の中から選択される。

## 【0079】

スルホニル尿素の中では、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、およびグリクラジドが好ましい。

## 【0080】

非スルホニル尿素系インシュリン分泌促進薬の中では、レパグリナイド (repaglinide) およびナテグリナイド (nateglinide) が好ましい。

## 【0081】

ビグアナイドの中では、メトホルミンが好ましい。

## 【0082】

チアソリジンジオンの中では、トログリタゾン、ロジグリタゾン (rosiglitazone)、およびシグリタゾンが好ましい。

【0083】

グルコシダーゼ阻害剤の中では、アカルボーズが好ましい。

【0084】

$\beta$  細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤の中では、以下のものが好ましい：グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、レパグリナイド。

【0085】

<薬学的組成物>

他の態様において、本発明はその範囲内に、活性成分として、DPP-IVの酵素活性を阻害する少なくとも1つの本発明の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩またはプロドラッグまたは水素化物を、薬剤的に許容可能な担体または希釈剤と共に含む薬学的組成物を含む。

【0086】

本発明の化合物を含有する本発明の薬学的組成物は、たとえばレミントン (Remington) : ザ・サイエンス・アンド・プラクティス・オブ・ファーマシー (The Science and Practice of Pharmacy), 19<sup>th</sup> Ed., 1995に記載されるような通常の技術により調製できる。組成物は、たとえばカプセル剤、錠剤、エロゾル剤、液剤、懸濁剤、または局所的な塗布剤 (applications) のような通常の形態にすることができる。

【0087】

典型的な組成物は、担体または希釈剤であるかまたは担体によって希釈されるか、或いはカプセル剤、サッシェ (sachet)、紙、または他の容器の形態にあり得る担体内に封入され得る薬剤的に許容可能な賦形剤と一緒に、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明の化合物またはそれらの薬剤的に許容可能な塩基性付加塩またはプロドラッグまたは水和物を含む。この組成物を作るには、薬学的組成物の調製のための通常の技術を使用できる。たとえば通常は、活性化合物を担体と混合するか、担体で希釈するか、またはアンプル、カプセル

、サッシェ、紙、またはその他の容器の形態にある担体に封入する。担体を希釈剤として扱う場合、担体は活性化合物に対して溶媒、賦形剤、または媒質として作用する固形物、半固形物、または液状物質であり得る。活性化合物はたとえばサッシェ内のように粒状の固体容器上に吸着させることもできる。好適な担体のいくつかの例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油、ピーナツツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸またはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよび脂肪酸ジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンである。同様に、担体または希釈剤は、単独またはろうと混合したモノステアリン酸グリセリドまたはジステアリン酸グリセリドのような、当該技術において既知の徐放性の物質を含んでもよい。この調合物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、保存剤、甘味剤 (swee t e n i n g a g e n t)、または調味剤 (f l a v o u r i n g a g e n t) も含んでもよい。本発明の調合物は、当該技術においてよく知られている方法を使用して患者に投与した後に、この活性成分の即時性、持続性、または遅延性が提供されるように製剤することができる。

#### 【0088】

薬学的組成物は滅菌でき、また所望であれば、活性化合物と有害に反応しない補助剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝液、および／または着色物質などと混合することができる。

#### 【0089】

投与の経路は、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明の活性化合物を適切なまたは所望の作用部位に効果的に輸送する、経口、経鼻、肺 (p u l m o n a r y)、口腔内 (b u c c a l)、皮下 (s u b d e r m a l)、皮内、経皮性の経路、またはたとえば直腸、蓄積 (d e p o t)、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、眼用 (o p t h a l m i c) のような非経口的な液剤または軟膏

剤のようないかなる経路でもよく、経口経路が好ましい。

#### 【0090】

固形の担体を経口投与に使用するのならば、製剤は粉剤または顆粒剤の形態で硬いゼラチンカプセル中に設置して錠剤にしてもよく、或いはトローチまたはロゼンジの形態であってもよい。液体の担体を使用するのであれば、製剤はシロップ、乳剤、やわらかいゼラチンカプセル、または水性または非水系懸濁液のような無菌の注射液であってよい。

#### 【0091】

経鼻投与のためには、製剤はエアロゾル用途のために、液状担体、特に水性担体に溶解または懸濁させた、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明の化合物を含有してもよい。担体は、たとえばプロピレングリコールのような可溶化剤、界面活性剤、レシチン（ホスファチジルコリン）またはシクロデキストリンのような吸収賦活薬、またはパラベンのような防腐剤のような添加剤を含んでも良い。

#### 【0092】

非経口的用途のために特に好適なものは、注射用の液剤または懸濁剤であり、好ましくはポリヒドロキシル化ヒマシ油に溶解した活性化化合物との水溶液である。

#### 【0093】

タルクおよび／または炭水化物担体、またはバインダーなどを有する錠剤、糖衣錠、またはカプセル錠は、経口用途に特に適している。錠剤、糖衣錠、またはカプセル錠に好ましい担体は、ラクトース、コーンスターチ、および／またはポテトスターチを含む。シロップまたはエリキシル剤は、甘味化された溶媒を使用できる場合に使用できる。

#### 【0094】

通常の錠剤化（tableting）技術によって製造できる典型的な錠剤は、次のものを含んでもよい。

#### 【0095】

コア：

活性化化合物（遊離の化合物またはその塩として）	250mg
コロイド性の二酸化ケイ素（Aerosil）（登録商標）	1.5mg
セルロース、微結晶（Avicel）（登録商標）	70mg
改質セルロースガム（Ac-Di-Sol）（登録商標）	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	Ad.

コーティング：

HPMC 約9mg

\* Mywacett 9-40T 約0.9mg

（\* フィルムコーティングのための可塑剤として使用されるアシル化されたモノグリセリド）

本発明の化合物は、たとえば2型糖尿病、IGT、IFG、肥満症、食欲制御、特に2型糖尿病のような上述したような種々の病気の治療、予防、排除、軽減、または改善の必要がある哺乳類、特にヒトに投与するか、または血糖低減剤として投与することができる。そのような哺乳類は、家庭用のペットのような家畜と、野生動物のような家庭用でない動物のいずれの動物をも含む。

#### 【0096】

本発明の化合物は、広い投与量範囲に渡って効果的である。たとえば、成人のヒトの治療においては、1日に約0.05～約1000mg、好ましくは約0.1～500mgの投与量が用いられ得る。最も好ましい投与量は、1日に約0.5mg～約250mgである。患者に対する療法の選択において、高い投与量で始めて、状態が制御下になったら投与量を減らすことは、しばしば必要である。正確な投与量は、所望の療法における投与方法、投与される形態、治療しようとする対象、およびその対象の体重、および担当の医師または獣医師の好みおよび経験に依存するであろう。

#### 【0097】

一般に、本発明の化合物は、単位服用量当たり約0.05mg～約1000mgの活性成分を、薬剂的に許容可能である担体と共に含む単位服用量の形態で分配される。

#### 【0098】

通常、経口、経鼻、肺、または経皮性投与に好適な服用量の形態は、約0.05mg～約1000mg、好ましくは約0.5mg～約250mgの、薬剂的に許容可能な担体または希釈剤と混合された化合物を含む。

#### 【0099】

本発明は、投薬中に、活性のある薬理学的な物質になる前に代謝過程によって化学転化を起こす、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。一般にそのようなプロドラッグは、インビボにおいて本発明の化合物へと容易に転化できる、本発明の化合物の機能的な誘導体である。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製の通常の方法は、たとえば「Design of Prodrugs」ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

#### 【0100】

本発明は、本発明の化合物の活性代謝産物をも包含する。

#### 【0101】

CD26/DPP-IVの酵素活性を阻害する化合物の活性測定方法

##### 概要

精製したCD26/DPP-IVの酵素活性を阻害する化学化合物の能力を測定する。簡単にいえば、合成基質であるGly-Pro-p-ニトロアニリド（Gly-Pro-pNA）を切断する能力により、インビトロにおけるCD26/DPP-IVの活性を測定する。DPP-IVによるGly-Pro-pNAの切断は生成p-ニトロアニリド（pNA）を遊離し、その出現速度は酵素活性と直接的に比例する。特異的な酵素阻害剤による酵素活性の阻害は、pNAの産生を減速させる。阻害剤と酵素との間の相互作用がより強ければ、pNAの産生速度はより遅くなる。したがって、pNAの蓄積速度の阻害の程度は、酵素阻害の強さの直接的な尺度である。pNAの蓄積を分光光学的に測定する。各化合物の阻害定数 $K_i$ を、固定した量の酵素を種々の異なる濃度の阻害剤および基質とインキュベートすることにより測定する。

#### 【0102】

材料：

次の試薬および細胞は商業的に入手可能である：

ブタCD26/DPP-IV（シグマ社製D-7052）、Gly-Pro-pNA（シグマ社製G0513）。

【0103】

試験緩衝液：50mM Tris pH7.4、150mM NaCl、0.1% Triton X-100。

【0104】

CD26のGly-Pro-pNA切断試験：

精製したCD26/DPP-IVの活性を、次のものを含む反応溶液で試験した。

【0105】

70  $\mu$ L 試験緩衝液

10  $\mu$ L 阻害剤または緩衝液

10  $\mu$ L 基質（水に溶解した0.1MのGly-Pro-pNA原液）または緩衝液

10  $\mu$ L 酵素または緩衝液

一定量の酵素を含み、阻害剤および基質の濃度を変化させたか、または対照として緩衝液を含む反応溶液を、96ウェルELISAプレートの個々のウェルに設置する。このプレートを25°Cでインキュベートし、60分のインキュベーションの後に405nmにおける吸光度を測定する。阻害定数を非線形回帰双曲線フィット（fit）により計算し、その結果を阻害定数（ $K_i$ ）としてnMで表す。

【0106】

糖尿病モデル

ズッカー・ディアベティック・ファッティ（Zucker Diabetic Fatty）（ZDF）ラットモデルは、本発明の化合物の糖尿病の治療および予防の両方における効果を調べるのに使用できる。というのは、その副系統のラットは、6週間の期間にわたってHbA1cレベルが上昇したことにより特徴付けられる重症の2型糖尿病が発現するけれども、初めから前糖尿病であるためである。同じ系統は、他の抗糖尿病薬タイプの臨床的な効力を予測するのに使用

することができる。たとえば、このモデルはインシュリン感作化合物であるチアゾリジンジオンの効力と限られた臨床的効率を予測する。

# 【0107】

## 【実施例】

以下、本発明をさらに実施例を参照して説明する。

# 【0108】

## <実施例1>

(S, S) 1-(2-アミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (1)

(S) -2-アミノ-N-tert-ブチロキシカルボニル-3, 3-ジメチル酪酸 (308mg, 1.33mmol) を3mLのジクロロメタンに溶解し、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) (180mg, 1.33mmol) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (EDAC) (258mg, 1.35mmol) を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、(S) 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキシル酸アミド (150mg, 1.33mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.46mL, 2.68mmol) を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を分取HPLCにより、溶離剤としてアセトニトリル/水を用いて精製した。生成物を含む画分を収集し、溶媒を蒸発させ、200mgの(S, S) [1-(2-カルバモイル-2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-カルボニル)-2, 2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (2) を得た。油であり、収率は47%であった。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ: 1.03 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 4.29 (d, 1H); 4.36-4.50 (m, 1H); 4.62-4.73 (m, 1H); 5.25-5.33 (m, 2H); 5.85-6.00 (m, 3H); 6.88 (br. s, 1H)。

# 【0109】

(175mg, 0.54mmol) の(2) を4mLのピリジンに溶解し、混合物を0℃に冷却した。オキシ塩化リン (0.2mL, 2.15mmol) を滴下

し、10分間攪拌後、反応混合物を20mLの水に注ぎ、有機物質を5×10mLの酢酸エチルに抽出した。混合性の有機抽出物を2×20mLの水、1×20mLの塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、140mgの(S, S) [1-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボニル)-2, 2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(3)を得た。油であり、収率は85%であった。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ: 1.05 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 4.22 (d, 1H); 4.39-4.53 (m, 1H); 4.65-4.77 (m, 1H); 5.30 (d, 1H); 5.41-5.48 (m, 1H); 5.83-5.90 (m, 1H); 6.09-6.15 (m, 1H)。

#### 【0110】

(140mg、0.46mmol)の(3)を0.5mLのジクロロメタンに溶解し、混合物を0℃に冷却した。0.5mLのトリフルオロ酢酸を添加し、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を分取HPLCにより、溶離剤としてアセトニトリル/水を用いて精製した。生成物を含む画分を収集し、溶媒を蒸発させ、25mLの上述した化合物(1)をトリフルオロ酢酸塩として得た。油であり、収率は17%であった。<sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 200MHz) δ: 1.20 (s, 9H); 4.08 (s, 1H); 4.46-4.70 (m, 2H); 5.56-5.62 (m, 1H); 5.95-6.02 (m, 1H); 6.22-6.29 (m, 1H)。LC-MS, m/z: 208, 4 (M+1)。

#### 【0111】

次の化合物を、基本的に実施例1において概要を述べた方法によって調製したが、大抵の化合物は脱水工程の後に分取HPLCにより精製も行った。

#### 【0112】

(S, S) 1-(2-アミノ-4-メチル-ペント-4-エノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル(2)

(29mg) LC-MS (EI), m/z: 206 (M+1)。(S) 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ペント-4-エノン酸から調製した

## 【0113】

(S, S) 1- (ピロリジン-2-カルボニル) 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (3)

(30mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 6.13 (d, 1H); 5.90 (d, 1H); 5.50 (s, 1H); 4.78 (s, 1H); 4.46 (m, 2H); 3.53 (s, 2H); 2.52 (s, 1H); 2.18 (m, 3H); 1.4 (m, 1H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 192 (M+1)。N-Boc-プロリンから調製した。

## 【0114】

(S, S) 1- (2-アミノ-3-フェニル-プロピオニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (4)

(27mg)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 7.30 (m, 5H); 5.85 (dd, 1H); 5.70 (dd, 1H); 5.38 (m, 1H); 3.33 (dd, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.33 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1H); 2.88 (dd, 1H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 242 (M+1)。N-Boc-フェニルアラニンから調製した。

## 【0115】

(S, S) 1- (2-アミノ-4-メチル-ペンタノイル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (5)

(66mg)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 6.17 (dd, 1H); 5.90 (dd, 1H); 5.50 (m, 1H); 4.63 (dd, 1H); 4.38-4.28 (dd, 1H); 4.28-4.15 (dd, 1H); 1.92-1.54 (m, 3H); 1.00 (d, 6H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 208 (M+1)。N-Boc-ロイシンから調製した。

## 【0116】

(S, S) 1- [2-アミノ-3- (4-メトキシ-フェニル) -プロピオニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (6) (61mg)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 7.15 (d, 2H);

6. 76 (d, 2H) ; 5. 85 (d, 1H) ; 5. 68 (d, 1H) ; 5. 30 (s, 1H) ; 4. 38 (m, 1H) ; 4. 25 (d, 1H) ; 3. 73 (s, 3H) ; 3. 32 (m, 1H) ; 3. 12 (m, 2H) 。 LC-MS (EI) ,  $m/z$  : 272 (M+1) 。 (S) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸から調製した。

【0117】

(2S) 1-(2'-アミノ-2'-フェニルアセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (7)

(68mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  : 7. 48 (m, 5H) ; 5. 57 (d, 1H) ; 5. 75 (d, 1H) ; 5. 43 (d, 1H) ; 5. 37 (s, 1H) ; 4. 50 (dd, 1H) ; 3. 75 (dd, 1H) 。 LC-MS (EI) ,  $m/z$  : 228 (M+1) 。 (S)-フェニルグリシンから調製した。

【0118】

(S, S) 1-(2-アミノ-3-ベンジロキシプロピオニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (8)

(61mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  : 7. 32 (m, 5H) ; 6. 05 (dd, 1H) ; 5. 82 (dd, 1H) ; 5. 45 (dd, 1H) ; 4. 68-4. 42 (m, 4H) ; 4. 15 (dd, 1H) ; 3. 83 (d, 2H) 。 LC-MS (EI) ,  $m/z$  : 272 (M+1) 。 N-Boc-O-ベンジルセリンから調製した。

【0119】

(S, S) 1-(2-アミノ-4-メチルスルファニルブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (9)

(65mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  : 6. 15 (dd, 1H) ; 5. 88 (dd, 1H) ; 5. 52 (m, 1H) ; 4. 58 (dd, 2H) ; 4. 40 (t, 1H) ; 2. 65 (m, 2H) ; 2. 22 (m, 2H) ; 2. 15 (s, 3H) 。 LC-MS (EI) ,  $m/z$  : 226 (M+1) 。 N-Boc-メチオニンから調製した。

## 【0120】

(S, S) 1-(2-アミノ-2-シクロヘキシル-アセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (10)

(116mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 6.09 (d, 1H); 5.83 (d, 1H); 5.55 (s, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.35 (d, 1H); 4.07 (d, 1H); 1.80 (m, 6H); 1.2 (m, 5H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 234 (M+1)。 (S) N-Boc-シクロヘキシルグリシンから調製した。

## 【0121】

(2S, 2' S, 3' R) 1-(2'-アミノ-3'-メチル-ペンタノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (11)

(46mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 6.15 d (1H); 5.38 (d, 1H); 5.53 (s, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.35 (d, 1H); 4.19 (d, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.60 (m, 1H); 1.38 (m, 1H); 1.1 (m, 6H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 208 (M+1)。N-Boc-アロ-イソロイシンから調製した。

## 【0122】

(2S) 1-(2'-アミノ-2'-ナフタレン-1-イル-アセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (12)

(8mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 8.30 (d, 1H); 7.95 (t, 2H); 7.60 (m, 4H); 5.87 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 5.52 (m, 1/2H); 5.40 (m, 1/2H); 4.43 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 3.40 (m, 1H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 277 (M)。 (S) N-Boc-2-ナフチルグリシンから調製した。

## 【0123】

(2S, 2' S, 3' S), 1-(2'-アミノ-3'-メチル-ペンタノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (13)

(41mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 6.12 (dd, 1H); 5.85 (dd, 1H); 5.48 (dd, 1H); 4.62 (dd, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.05 (d, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.27 (m, 1H); 1.07 (d, 3H); 0.97 (t, 3H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 208 ( $M+1$ )。N-Boc-イソロイシンから調製した。

## 【0124】

(S, S) 1-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (14)

(51mg)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 7.25 (m, 2H); 7.15 (m, 2H); 5.90 (m, 1H); 5.74 (m, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.17 (m, 3H)。LC-MS (EI),  $m/z$ : 260 ( $M+1$ )。N-Boc-p-フルオロフェニルグリシンから調製した。

## 【0125】

3-アミノ-4-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル)-4-オキソ酪酸メチルエステル (15)

(21mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 224 ( $M+1$ )。  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 6.23 (m, 1H); 5.95 (m, 1H); 5.53 (m, 1H); 4.55 (m, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.72 (t, 1H); 3.18-2.79 (m, 3H)。

## 【0126】

(S, S) 1-(2-アミノ-プロピオニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (16)

(13mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 166 ( $M+1$ )。  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 6.25 (m, 1H); 5.98 (m, 1H); 5.54 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.27 (q, 1H); 1.57 (d, 3H)。

## 【0127】

3-アミノ-4-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イル) -  
4-オキソ-酪酸ベンジルエステル (17)

(33mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 300 ( $M+1$ ).  $^1\text{H-NMR}$   
( $\text{MeOH}$ , 200MHz)  $\delta$ : 7.36 (m, 5H); 6.19 (m, 1H)  
; 5.95 (m, 1H); 5.52 (m, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.  
63-4.42 (m, 3H); 3.35-2.97 (m, 2H)。

【0128】

4-アミノ-5-(2-シアノ-2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イル) -  
5-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル (18)

(39mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 314 ( $M+1$ ).  $^1\text{H-NMR}$   
( $\text{MeOH}$ , 200MHz)  $\delta$ : 7.35 (m, 5H); 6.20 (m, 1H)  
; 5.95 (m, 1H); 5.53 (m, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.  
45 (m, 2H); 4.35 (dd, 1H); 2.63 (t, 2H); 2.23  
(m, 2H)。

【0129】

1-(2-アミノ-3, 3-ジフェニル-プロピオニル) -2, 5-ジヒドロ  
-1H-ピロール-2-カルボニトリル (19)

(1mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 318 ( $M+1$ )。

【0130】

(2S, 2'R) 1-(2-アミノ-3-メチル-3-メチルスルファニル-  
ブチリル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (20)

(49mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 240 ( $M+1$ )。

【0131】

(S, S) 1-(2-アミノ-3-シクロヘキシル-プロピオニル) -2, 5-  
ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (21)

(30mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 248 ( $M+1$ )。

【0132】

1-[2-アミノ-3-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル) -  
プロピオニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (2

2)

(6mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 322 ( $M+1$ ).

【0133】

(S, S) 1-(2-アミノ-3-メルカプト-3-メチル-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (23)

(23mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 490 ( $M+Na^+$ ).  $^1H$ -NMR (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 7.24 (m, 1H); 6.23 (m, 1H); 5.98 (m, 1H); 5.57 (m, 1H); 4.60 (m, 2H); 4.30 (s, 1H); 1.58 (s, 3H); 1.52 (s, 3H).

【0134】

1-[2-アミノ-3-(4-メトキシベンジルスルファニル)-3-メチル-ブチリル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (25)

(3mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 346 ( $M+1$ ).

【0135】

(S, S) 1-[2-アミノ-3-メチル-3-(4-メチルベンジルスルファニル)-ブチリル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (26)

(58mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 330 ( $M+1$ ).  $^1H$ -NMR (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 7.32 (d, 2H); 7.13 (d, 2H); 6.20 (m, 1H); 5.95 (m, 1H); 5.52 (m, 1H); 4.42 (m, 2H); 4.07 (s, 1H); 3.90 (dd, 2H); 2.30 (s, 3H); 1.58 (s, 3H); 1.46 (s, 3H).

【0136】

1-[2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-アセチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (27)

(56mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 246 ( $M+1$ ).  $^1H$ -NMR (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 7.50 (m, 2H); 7.29 (m, 2H); 6.12 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.

4.0 (s, 1H) ; 4.50 (dd, 1H) ; 3.75 (m, 1H)。

【0137】

(S, S) 1-(2-アミノ-2-インダン-4-イル-アセチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (28)

(65mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 268 (M+1)。<sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 7.20 (m, 3H) ; 6.23 (m, 1H) ; 5.97 (m, 1H) ; 5.56 (m, 1H) ; 4.53 (m, 2H) ; 4.48 (s, 1H) ; 3.20-2.96 (m, 6H)。

【0138】

(S, S) 1-(2-アミノ-3-メチル-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (29)

(42mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 195 (M+1)。<sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 6.05 (m, 1H) ; 5.89 (m, 1H) ; 5.21 (m, 1H) ; 4.52-4.38 (m, 2H) ; 4.15-4.00 (m, 1H) ; 2.50-2.15 (m, 1H) ; 1.18 (d, 3H) ; 1.08 (d, 3H)。

【0139】

1-(5, 5-ジメチル-チアゾリジン-4-カルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (30)

(115mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 238 (M+1)。

【0140】

1-(1-アミノ-シクロプロパンカルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (31)

(45mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 178 (M+1)。

【0141】

(S, S) 1-(2-アミノ-3-フェニル-プロピオニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (32)

(57mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 242 (M+1)。<sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 7.34 (s, 5H) ; 5.95 (m, 1H)

; 5. 83 (m, 1H) ; 5. 45 (m, 1H) ; 4. 45 (m, 1H) ; 4. 25 (m, 1H) ; 3. 33-3. 00 (m, 3H)。

【0142】

1- (2-アミノ-ブチリル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (33)

(60mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 180 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$  (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 6. 25 (m, 1H) ; 5. 96 (m, 1H) ; 5. 55 (m, 1H) ; 4. 50 (m, 2H) ; 4. 22 (t, 1H) ; 2. 00 (m, 2H) ; 1. 18 (t, 3H)。

【0143】

1- [2-アミノ-3- (1H-インドール-3-イル) -プロピオニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (34)

(53mg) LC-MS (ES),  $m/z$ : 281 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$  (MeOH, 200MHz)  $\delta$ : 7. 70-7. 03 (m, 5H) ; 5. 90 (m, 1H) ; 5. 80 (m, 1H) ; 5. 45 (m, 1H) ; 4. 42 (m, 1H) ; 4. 20 (m, 1H) ; 3. 45-3. 15 (m, 3H)。

【0144】

(S, S) 1- (ピペリジン-2-カルボニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (35)

(177mg)  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH, 300MHz)  $\delta$ : 6. 25 (m, 1H) ; 5. 98 (m, 1H) ; 5. 53 (m, 1H) ; 4. 49 (m, 2H) ; 4. 15 (m, 1H) ; 3. 43 (m, 1H) ; 3. 08 (m, 1H) ; 2. 29 (m, 1H) ; 1. 95 (m, 2H) ; 1. 71 (m, 3H)。

【0145】

(S, S) 1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル (36)

(357mg)  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH, 300MHz)  $\delta$ : 7. 30 (m, 4H) ; 6. 28 (m, 1H) ; 6. 01 (m, 1H) ; 5. 60 (m, 1H) ; 4. 63-4. 42 (m, 5H) ; 3. 52 (dd, 1H) ; 3. 19 (dd

, 1H)。

【0146】

1-(2-アミノ-シクロペンタンカルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (37)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 206 (M+1)。

【0147】

1-(ピペリジン-3-カルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (38)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 206 (M+1)。

【0148】

1-((3R)-アミノ-5-フェニル-ペンタノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-(2S)-カルボニトリル (39)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 270 (M+1)。

【0149】

1-((3S)-アミノ-4-フェニル-ブチリル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-(2S)-カルボニトリル (40)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 256 (M+1)。

【0150】

1-(モルフォリン-2-カルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (41)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 208 (M+1)。

【0151】

1-(3-アミノ-6-フェニル-ヘキス-5-エノイル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (42)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 281 (M+1)。

【0152】

1-[(3S)-アミノ-4-(4-ベンジロキシ-フェニル)-ブチリル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-(2S)-カルボニトリル (43)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 361 (M+1)。

## 【0153】

1- (2-ピロリジン-2-イル-アセチル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (44)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 206 (M+1)。

## 【0154】

1- [4- (2-クロロ-フェニル) -ピロリジン-3-カルボニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (45)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 302 (M+1)。

## 【0155】

1- (4-フェニル-ピロリジン-3-カルボニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-S-カルボニトリル (46)

LC-MS (ES),  $m/z$ : 268 (M+1)。

## 【0156】

## &lt;実施例2&gt;

1- [2- (R, S) - (4-シアノフェニル) チアゾリジン-4- (R) -カルボニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2- (S) -カルボニトリル (47)

4-シアノベンズアルデヒド (500mg, 3.8mmol) を5mLのエタノール (96%) に溶解し、5mLの水に溶解したL- (+) -システイン塩酸塩 (460mg, 3.8mmol) と酢酸ナトリウム三水和物 (468mg, 5.7mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、ろ過により白色結晶を収集し、15mLの水: エタノール (1: 1) で2回洗浄し、400mgの2- (RS) - (4-シアノフェニル) チアゾリジン-4- (R) -カルボン酸 (48) を44%の収率で得た。<sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 300MHz)  $\delta$ : 7.69 (m, 4H); 5.81 (s, 1/2H); 5.60 (s, 1/2H); 4.23 (dd, 1/2H); 4.02 (dd, 1/2H); 3.52-3.17 (m, 2H)。

## 【0157】

(265mg, 1.13mmol) の (48) を、10mLのテトラヒドロフ

ラン、5 mLの水、および(0.452 mL, 1.13 mmol)の10%水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。ジ-*t*-ブチルジカルボネート(321 mg, 1.47 mmol)を添加し、反応混合物を5日間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発させ、残留物を50 mLの酢酸エチルおよび50 mLの水に溶解し、固体の硫酸水素カリウムをpH=2になるまで添加した。有機物質を4×50 mLの酢酸エチルに抽出し、混合性の有機抽出物を100 mLの水および100 mLの塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、340 mgの2-(*R,S*)-(4-シアノフェニル)チアゾリジン-4-(*R*)-カルボン酸3-カルボン酸-*t*-ブチルエステル(49)を、ペーグジュの結晶として90%の収率で得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.62 (m, 4H); 6.21–5.41 (m, 1H); 5.02–4.78 (m, 1H); 3.47–3.21 (m, 2H); 1.42 (s, 3H); 1.24 (s, 6H)。LC-MS(ES), m/z: 235.1 (M-99 (BOC) および 357.2 (M+23 (Na)))。

#### 【0158】

(49)を(*S*)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-2-カルボン酸アミドに結合させ、オキシ塩化リンで脱水し、最後に実施例1に記載されるようにトリフルオロ酢酸で脱保護し、分取HPLCにより精製して52 mgの上述した化合物(47)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(MEOH, 300 MHz) δ: 7.75–7.63 (m, 4H); 6.24 (m, 1H); 5.95 (m, 1H); 5.82 (s, 1/2H); 5.65 (s, 1/2H); 5.48 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.49 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.22 (m, 1H)。LC-MS(ES), m/z: 311.2 (M+1)。

#### 【0159】

次の化合物を、実施例2において概要を述べた方法によって調製したが、全ての化合物を脱水工程の後に分取HPLCにより精製した。

#### 【0160】

1-[2-(*R,S*)-(1-(*R,S*)-フェニルエチル)チアゾリジン-

4-(R)-カルボニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-(S)-カルボニトリル(50)

(32mg)  $^1\text{H-NMR}$  (MEOH, 300MHz)  $\delta$  : )  $\delta$  : 7.41-7.15 (m, 5H) ; 6.80 (dd, 1/2H) ; 6.45 (dd, 1/2H) ; 6.20 (m, 1H) ; 5.92 (m, 1H) ; 5.70 (d, 1/2H) ; 5.51 (d, 1/2H) ; 5.45 (m, 1H) ; 4.68-4.29 (m, 2H) ; 4.12-3.88 (m, 1H) ; 3.81-2.82 (m, 3H) ; 1.40 (m, 3H) 。 LC-MS (ES),  $m/z$  : 314.2 (M+1) 。

【0161】

1-(2-(R,S)-フェニルチアゾリジン-4-(R)-カルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-(S)-カルボニトリル(51)

(40mg)  $^1\text{H-NMR}$  (MEOH, 300MHz)  $\delta$  : )  $\delta$  : 7.40 (m, 5H) ; 6.73 (m, 1/2H) ; 6.48 (m, 1/2H) ; 6.25 (m, 1H) ; 5.98 (m, 1H) ; 5.52 (m, 1H) ; 5.11 (m, 1H) ; 4.72-3.91 (m, 3H) ; 3.69-2.91 (m, 2H) LC-MS (ES),  $m/z$  : 286.2 (M+1) 。

【0162】

1-(チアゾリジン-4-(R)-カルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-(S)-カルボニトリル(52)

(R)-(-)-チアゾリジン-4-カルボン酸を、実施例2のL-(+)-システイン塩酸塩の代わりに出発材料として使用した。実施例2に概略を述べたように、BOC保護工程から始めて上述した化合物(52)を合成し、46mgの(X+7)を得た。LC-MS (ES),  $m/z$  : 210 (M+1) 。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Patent Application No. PCT/DK 01/80045																					
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D287/22 C07D287/34 C07D401/12 C07D403/12 C07K5/80 A61K31/435 A61K31/40 A61P5/50																							
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07K A61K A61P																							
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																							
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-internal																							
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 May 1998 (1998-05-14) the whole document ---</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 6 011 155 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 4 January 2000 (2000-01-04) the whole document ---</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A, P</td> <td>WO 00 34241 A (NOVARTIS AG) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document ---</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A, P</td> <td>US 6 118 949 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 29 August 2000 (2000-08-29) the whole document ---</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td></td> <td>---</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>--- /---</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 May 1998 (1998-05-14) the whole document ---	1-22	X	US 6 011 155 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 4 January 2000 (2000-01-04) the whole document ---	1-22	A, P	WO 00 34241 A (NOVARTIS AG) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document ---	1-22	A, P	US 6 118 949 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 29 August 2000 (2000-08-29) the whole document ---	1-22		---			--- /---	
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X	WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 May 1998 (1998-05-14) the whole document ---	1-22																					
X	US 6 011 155 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 4 January 2000 (2000-01-04) the whole document ---	1-22																					
A, P	WO 00 34241 A (NOVARTIS AG) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document ---	1-22																					
A, P	US 6 118 949 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 29 August 2000 (2000-08-29) the whole document ---	1-22																					
	---																						
	--- /---																						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "C" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 28 March 2001		Date of mailing of the international search report 15. 05. 2001																					
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Petersenstr. NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 601 000 01, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer E. Johansson																					

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/DK 01/00045

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	US 6 124 385 A (VILLHAVER EDWIN BERNARD) 26 September 2000 (2000-09-26) the whole document	1-22
A	--- WO 99 38501 A (TRUSTEES OF TUFTS UNIVERSITY) 5 August 1999 (1999-08-05) the whole document	1-22
A	--- DE 196 16 486 A (HANS KNOELL INST FUER NATURSTOFF-FORSCHUNG E.V.) 30 October 1997 (1997-10-30) the whole document	1-22
A, P	--- DE 198 34 591 A (PROBIODRUG GES FUER ARZNEIMITT) 3 February 2000 (2000-02-03) the whole document -----	1-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/DK 01/80045**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: <sup>22</sup>  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without error justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 218

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 22

Claim 22 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

expression on patent family members

National Application No.

CT/DK 01/00045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9819998 A	14-05-1998	AU 726186 B	02-11-2000
		AU 5318498 A	29-05-1998
		BR 9714130 A	29-02-2000
		CN 1236361 A	24-11-1999
		CZ 9901615 A	11-08-1999
		EP 0937040 A	25-08-1999
		HU 0000323 A	28-08-2000
		JP 2000511559 T	05-09-2000
		NO 992028 A	28-04-1999
		PL 332777 A	11-10-1999
		SK 60899 A	18-04-2000
		TR 9901004 T	21-07-1999
US 6011155 A	04-01-2000	US 6124305 A	26-09-2000
WO 0034241 A	15-06-2000	AU 1658000 A	26-06-2000
		US 6166063 A	26-12-2000
US 6110949 A	29-08-2000	NONE	
US 6124305 A	26-09-2000	US 6011155 A	04-01-2000
WO 9938501 A	05-08-1999	AU 2493599 A	16-08-1999
		EP 1052994 A	22-11-2000
DE 19616486 A	30-10-1997	AU 721477 B	06-07-2000
		AU 3023397 A	19-11-1997
		CA 2252576 A	06-11-1997
		CR 1216468 A	12-05-1999
		WO 9740832 A	06-11-1997
		EP 1084705 A	21-03-2001
		EP 0896538 A	17-02-1999
		NZ 332707 A	28-10-1999
DE 19834591 A	03-02-2000	EP 0995440 A	26-04-2000

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	フィコード (参考)
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
	1 2 3		1 2 3
C 0 7 D 207/22		C 0 7 D 207/22	
417/06		417/06	

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 クリスチャンセン、リセ・ブラウ  
デンマーク国、ディーケー - 2800 リ  
ングビー、ソフス・シャンドルフス - ペ  
イ 4

Fターム (参考) 4C063 AA01 BB04 CC62 DD03 DD04  
EE01  
4C069 AA17 AB05  
4C086 AA01 AA03 BC06 BC07 BC82  
MA01 MA04 NA14 ZA70 ZC20  
ZC33